

Kontinuierliche Polyacrylamid-Elektrophorese II. Möglichkeiten zur Diagnose von malignen und entzündlichen Erkrankungen der Lunge

Von K.-H. SCHÜTT¹⁾ und H. HOFFMEISTER

*I. Medizinische Klinik der Universität Hamburg und Bundesgesundheitsamt,
Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie, Berlin*

(Eingegangen am 20. Oktober 1970)

In der kontinuierlichen Polyacrylamid-Elektrophorese wurden 132 Seren von Patienten mit entzündlichen und malignen Prozessen der Lunge untersucht. Die quantitative Auswertung aller aufgetrennten Proteinfractionen ergab beim Vergleich mit Normalseren eine auffällige Vermehrung der Haptoglobin-Polymerenpeaks des Hp 2—2- und Hp 2—1-Typs sowie des Haptoglobin-Monomerpeaks beim Hp 1—1-Typ. Die Haptoglobinspiegel der Seren bei entzündlichen Lungenerkrankungen verschiedenster Art waren signifikant niedriger als bei Bronchialneoplasmen und signifikant erhöht gegenüber Normalseren. Pherogramme von Carcinomen im Frühstadium zeigten bereits charakteristisch hohe Haptoglobinwerte. Die Lungenerkrankungen verursachten daneben signifikant niedrigere Serum-Transferrinwerte. Eindeutige Veränderungen anderer Serumproteine wurden nicht festgestellt. Die quantitative Bestimmung des Transferrins und der Haptoglobine mittels der Elektrophorese ermöglicht damit differentialdiagnostische Aussagen bei Lungenprozessen und läßt sich auch zur Frühdiagnose des Lungencarcinoms einsetzen.

Continuous polyacrylamide electrophoresis II. The diagnosis of malignant and inflammatory lung conditions

132 Sera from patients with inflammatory and malignant lung conditions were investigated by continuous polyacrylamide electrophoresis. All the separated protein fractions were evaluated quantitatively and compared with those of normal sera. There was a marked increase in the Hp 2—2- and Hp 2—1-type haptoglobin polymer peaks and in the Hp 1—1-type haptoglobin monomer peak. The haptoglobin concentrations in the sera during various inflammatory lung conditions were significantly lower than those in patients with bronchial neoplasms, but they were significantly higher compared to normal sera. Pherograms of early stage carcinomas showed a characteristically high haptoglobin value. Moreover, the lung diseases caused a significantly lower serum transferrin value. No marked changes were detected in the other serum proteins. On the basis of the present findings, the quantitative electrophoretic determination of transferrin and haptoglobin may help in the differential diagnosis of lung conditions and may be used for the early diagnosis of carcinoma of the lung.

In der Differentialdiagnose von malignen und entzündlichen Prozessen der Lunge haben die herkömmlichen Elektrophoreseverfahren wie die Papier-, die Celluloseacetat- oder die Stärkegelelektrophorese keine Bedeutung erlangt. Die Gründe sind in der mangelhaften Fraktionierung der Serumproben zu suchen. Weitaus bessere Auftrennungen von Serumproteinen werden mit neuen Trägermaterialien erreicht. Die Elektrophorese in Polyacrylamid ist in der biochemischen Forschung als eine der zur Zeit besten Trennmethode für Proteine weitverbreitet. In Gebrauch ist hauptsächlich die aufwendigere diskontinuierliche (Disk-)Elektrophorese nach ORNSTEIN und DAVIS. Wir haben die einfachere kontinuierliche Polyacrylamid-Elektrophorese methodisch verbessert und standardisiert (1). Die erhaltenen Trennungen von Serumproteinen sind denen in der Disk-Elektrophorese mindestens gleichwertig; die gleichmäßigere Verteilung der Proteinfractionen aus Humanseren über das ganze Gel gestattet eine quantitative Auswertung von etwa 20 Peaks. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu prüfen, ob die erreichten Serumtrennungen sich differentialdiagnostisch zur Beurteilung maligner und entzündlicher Prozesse einsetzen lassen. Im Vordergrund stand dabei die quantitative Auswertung der

Haptoglobine und des Transferrins. Von den Haptoglobinen weiß man, daß sie bei verschiedenen Krankheitsbildern auf ein Vielfaches ansteigen oder auch völlig verschwinden können. Verschiedentlich wird der Haptoglobinspiegel bereits routinemäßig anstelle der Blutkörper-Senkungs-Reaktion zur Beurteilung von Entzündungen herangezogen (2, 3, 4). Der Transferringehalt wird in Form der Eisenbindungskapazität ebenfalls zur Diagnosestellung eingesetzt.

Die kontinuierliche Polyacrylamid-Elektrophorese gestattet auf einfache Weise eine direkte Bestimmung der Proteinmengen von Haptoglobinen und Transferrin sowie anderen Serumproteinen. Dabei werden die Haptoglobine und die Gc-Proteine gleichzeitig eindeutig in die genetischen Typen aufgetrennt (1, 5).

Material und Methoden

Die Entnahme und Behandlung des Serums sowie die Technik der kontinuierlichen Polyacrylamid-Elektrophorese wurden bereits eingehend beschrieben (1). Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten pathologischen Seren entstammten einerseits Patienten mit spezifischen und unspezifischen entzündlichen Prozessen der Lunge, andererseits handelte es sich um Seren bei verschiedenen histologischen Formen von Bronchialneoplasmen.

Die Anfärbung der Elektrophoresen erfolgte mit Procion-Brilliant-Blue. Bei der aufgetragenen Serummenge von 10 µl/Gel befanden sich alle differentialdiagnostisch wichtigen Fraktionen im Extinktionsbereich 0—1 und konnten photometrisch ausge-

¹⁾ Teil der Dissertation.

wertet werden. Die Werte in den Tabellen wurden durch Umrechnung der Integratoreinheiten auf Proteinmengen ermittelt. Zugrunde lagen die Integratoreinheiten einer Eichkurve, die mit Transferrin erstellt wurde (1). Die Pherogramme wurden in einem Photometer Eppendorf mit Pherogrammzusatz, Haltevorrichtung für Gele und Kompensationsschreiber bei 546 nm geschrieben. Zur quantitativen Auswertung gelangten alle Gipfel der Pherogramme und die gesamte γ -Globulin-Fraktion. In den Tabellen 1 und 2 wurden nur die Werte der drei ersten Haptoglobinpolymeren der Hp 2—2- und Hp 2—1-Seren sowie das Haptoglobin des Hp 1—1-Typs und das Transferrin berücksichtigt.

Ergebnisse

Es ist seit langem bekannt, daß die x_2 -Fraktion üblicher Elektrophoresen bei vielen entzündlichen und malignen Erkrankungen vermehrt ist (2, 6, 7). Mit immunologischen Methoden (8), in elektrophoretischen Trennungen (9, 10, 11) und mittels der Hämoglobinbindungskapazität (12, 13, 14) ließ sich zeigen, daß die Vermehrung der x_2 -Proteine zur Hauptsache die Haptoglobine in dieser Fraktion betrifft. In der kontinuierlichen Polyacrylamid-Elektrophorese bilden die Haptoglobin-Monomeren und die Haptoglobin-Polymeren gut getrennte, scharfe Banden (1, 5). In ausgeprägter Form treten diese Banden in den Seren von Patienten mit Lungenerkrankungen auf. Abbildung 1 zeigt die Pherogramme eines normalen Serums (a) und im Vergleich dazu die Serumpherogramme bei einem fortgeschrittenen entzündlichen Prozeß der Lunge (b) sowie bei einem Bronchialneoplasma (c). Es handelt sich um drei Seren vom genetischen Typ Hp 2—2. Die Haptoglobin-Polymeren sind dabei den γ -Globulinen aufgelagert.

Die Pherogramme spiegeln das Krankheitsgeschehen in augenfälliger Weise wieder. Ähnliche Bilder finden sich auch bei Seren des Hp 2—1- und Hp 1—1-Typs. Bei Hp 1—1-Seren wandert die Haptoglobin-Monomerbande etwas weiter als die Transferrinbande (5). In allen Fällen sind die Hp-Gipfel photometrisch gut auszuwerten. Die Beobachtungen ließen erwarten, daß die quantitative Auswertung der Pherogrammfraktionen bei Lungenerkrankungen diagnostische Aussagen, besonders im Hinblick auf eine Unterscheidung von entzündlichen und malignen Prozessen, erlauben würden.

Wir haben zunächst die Seren eines Kollektivs mit entzündlichen Erkrankungen der Lunge untersucht. Die Werte der Haptoglobinpeaks sowie des Transferrins sind in Tabelle 1 mit den entsprechenden Werten bei Normalseren verglichen. Die 61 Patienten setzen sich aus solchen mit Lungentuberkulosen und mit unspezifischen Lungenentzündungen zusammen. Die unspezifischen Entzündungen umfassen chronische und akute Bronchitiden, chronische und akute Bronchopneumonien und Bronchiektasen. Einige Fälle beider Gruppen waren durch eine Pleuritis exsudativa kompliziert. Eine gesonderte Betrachtung der einzelnen Entzündungen erübrigte sich, da sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen ließen. Eine Ausnahme bildet nur die Pleuritis exsudativa als Komplikation einer Lungentuberkulose, worauf noch eingegangen wird.

Die Pherogramme zeigen ohne Ausnahme und unabhängig von der Art der Entzündung eine statistisch gesicherte Vermehrung der Haptoglobine und eine

Tab. 1

Vergleich zwischen Proteinfractionen in Normalseren und Seren bei entzündlichen Lungenprozessen. Quantitativ ausgewertet wurden die drei ersten Polymerenpeaks bei Seren vom genetischen Hp 2—1- und Hp 2—2-Typ (Hp 2—1a bis 2—1c; Hp 2—2a bis 2—2c), der Monomerpeak bei Seren vom Hp 1—1-Typ und das Transferrin. Der Index N bezieht sich auf Normalseren, der Index E auf Entzündungen. Angaben der Mittelwerte, Standardabweichungen und Vertrauensbereiche in μg Eiweiß, ermittelt aus Polyacrylamid-Pherogrammen. t-Tests und Vertrauensbereiche beziehen sich auf $p = 0,01$; beim F-Test wurde $p = 0,05$ benutzt

Proteinfraction	n_N	Normalseren			n_E	Entzündungen			F-Test	t-Test
		\bar{x}_N μg	s_N μg	$\frac{t \cdot s_N}{\sqrt{n_N}}$ μg		\bar{x}_E μg	s_E μg	$\frac{t \cdot s_E}{\sqrt{n_E}}$ μg		
Hp 2—1a	147	1,26	0,48	0,10	30	4,28	3,41	1,71	$s_N < s_E$	$\bar{x}_N < \bar{x}_E$
Hp 2—1b	147	1,19	0,28	0,06	30	3,03	2,23	1,12	$s_N < s_E$	$\bar{x}_N < \bar{x}_E$
Hp 2—1c	147	0,74	0,18	0,04	30	1,86	1,40	0,70	$s_N < s_E$	$\bar{x}_N < \bar{x}_E$
Hp 2—2a	132	1,44	0,44	0,10	26	2,95	1,28	0,69	$s_N < s_E$	$\bar{x}_N < \bar{x}_E$
Hp 2—2b	132	1,48	0,42	0,10	26	3,40	1,73	0,94	$s_N < s_E$	$\bar{x}_N < \bar{x}_E$
Hp 2—2c	132	1,00	0,28	0,06	26	1,93	1,20	0,65	$s_N < s_E$	$\bar{x}_N < \bar{x}_E$
Hp 1—1	14	2,40	1,30	1,05	5	15,10	12,97	26,68	$s_N < s_E$	$\bar{x}_N < \bar{x}_E$
Transferrin	312	22,21	2,13	0,31	61	16,36	4,89	1,66	$s_N < s_E$	$\bar{x}_N > \bar{x}_E$

Tab. 2

Serumhaptoglobinwerte und Serumtransferrinwerte bei entzündlichen Prozessen der Lunge und Bronchialneoplasien. Der Index C charakterisiert die Bronchialcarcinome. Alle anderen Angaben wie bei Tabelle 1

Proteinfraction	n_E	Entzündungen			n_C	Bronchialneoplasien			F-Test	t-Test
		\bar{x}_E μg	s_E μg	$\frac{t \cdot s_E}{\sqrt{n_E}}$ μg		\bar{x}_C μg	s_C μg	$\frac{t \cdot s_C}{\sqrt{n_C}}$ μg		
Hp 2—1a	30	4,28	3,41	1,71	41	7,12	2,72	1,15	$s_E = s_C$	$\bar{x}_E < \bar{x}_C$
Hp 2—1b	30	3,03	2,23	1,12	41	4,75	1,77	0,75	$s_E = s_C$	$\bar{x}_E < \bar{x}_C$
Hp 2—1c	30	1,86	1,40	0,70	40	3,23	1,15	0,49	$s_E = s_C$	$\bar{x}_E < \bar{x}_C$
Hp 2—2a	26	2,95	1,28	0,69	15	5,68	1,74	0,80	$s_E = s_C$	$\bar{x}_E < \bar{x}_C$
Hp 2—2b	26	3,40	1,73	0,94	15	6,95	2,02	0,93	$s_E = s_C$	$\bar{x}_E < \bar{x}_C$
Hp 2—2c	26	1,93	1,20	0,65	15	4,65	1,50	0,70	$s_E = s_C$	$\bar{x}_E < \bar{x}_C$
Hp 1—1	5	15,10	12,97	26,68	16	21,40	10,07	7,35	$s_E = s_C$	$\bar{x}_E = \bar{x}_C$
Transferrin	61	16,36	4,89	1,66	71	15,19	4,70	1,47	$s_E = s_C$	$\bar{x}_E = \bar{x}_C$

signifikante Verminderung des Transferrins gegenüber Normalserum-Pherogrammen, wie der t-Test-Spalte von Tabelle 1 zu entnehmen ist. Die Schärfe, mit der die hier untersuchten entzündlichen Lungenprozesse von

Normalwerten abgesetzt sind, ist vermutlich dadurch bedingt, daß es sich um eine Gruppe klinisch ausgeprägter Fälle handelt. Die Vertrauensbereiche der Kollektive von Normalseren und Seren bei entzünd-

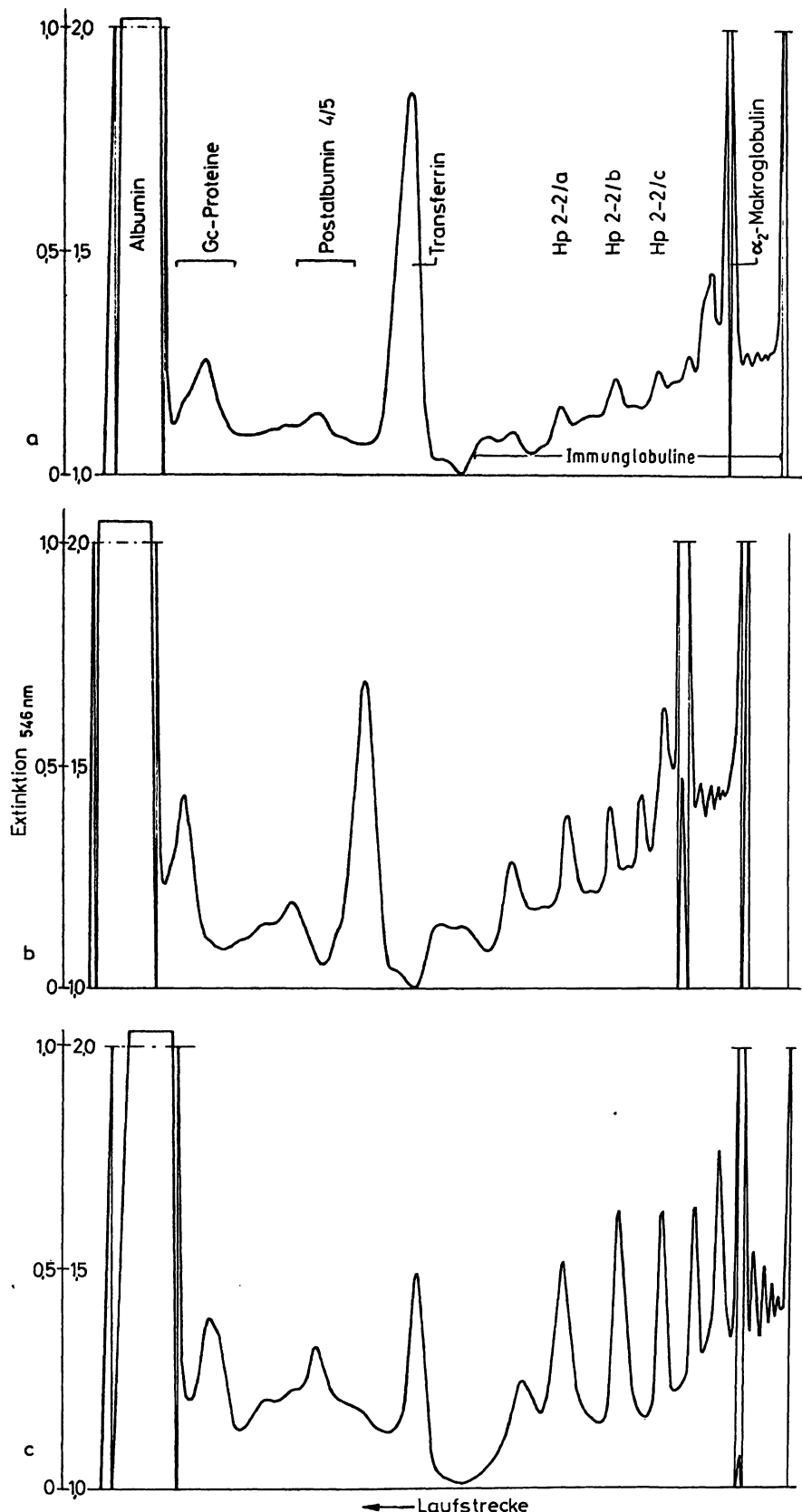


Abb. 1

Pherogramme von drei Humansenen des genetischen Haptoglobintyps Hp 2—2. a = Normalserum, b = typisches Elektrophoresebild bei einer entzündlichen Erkrankung der Lunge, c = charakteristisches Pherogramm bei einem Bronchialcarcinom. Auswertung wie unter Material und Methoden beschrieben

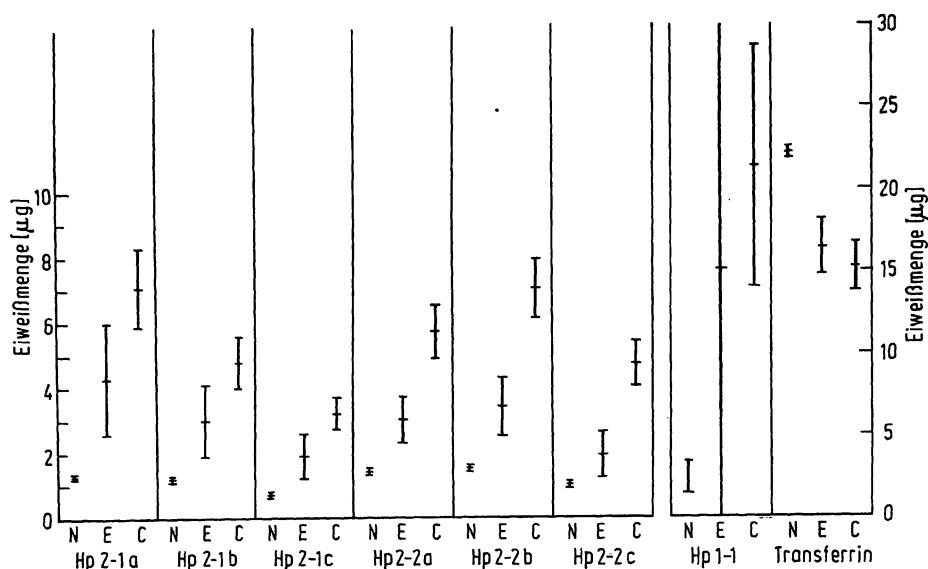


Abb. 2

Mittelwerte und Vertrauensbereiche der Haptoglobinfractionen und des Transferrins in den Seren von Normalpersonen (N), bei entzündlichen Lungenprozessen (E) und bei Bronchialcarcinomen (C)

lichen Prozessen überlappen sich weder bei den Haptoglobinen noch beim Transferrin, wie Abbildung 2 zeigt.

Die Heterogenität der unter Entzündungen zusammengefaßten pathologischen Seren bedingt allerdings erheblich größere Standardabweichungen dieser Gruppe im Vergleich zu Normalseren, was seinen Niederschlag im F-Test der Tabelle 1 findet. Aus diesen Ergebnissen geht hervor, daß bei standardisiert durchgeführter Elektrophorese ein außerhalb des Normalbereiches und innerhalb des Entzündungsbereiches liegender Haptoglobin-Einzelwert mit entsprechender Wahrscheinlichkeit charakteristisch für eine Entzündung ist. Für den Transferrinwert gilt das nur bedingt, weil zwar eine signifikante Abgrenzung zwischen normalen und pathologischen Seren besteht, aber Neoplasien und Entzündungen sich nicht unterscheiden (Abb. 2). Eine Ausnahme bilden auch die Seren des seltenen genetischen Hp 1—1-Typs. Hier ist zwar die Hp 1—1-Monomerbande bei Entzündungen signifikant vermehrt gegenüber Normalseren, aber der Vertrauensbereich der wenigen Fälle erstreckt sich auch über den Vertrauensbereich der Normalseren und der Carcinome. Vermutlich werden die Aussagen sicherer, wenn mehr Seren vom Hp 1—1-Typ untersucht sein werden.

Gegenüber den entzündlichen Lungenerkrankungen ließen die Pherogramme von Bronchial-Neoplasmen eine weitere, drastische Vermehrung der Haptoglobinfractionen erkennen. Wir haben 71 Fälle gesicherter Bronchialcarcinome quantitativ ausgewertet. Es handelte sich vorwiegend um Tumoren ohne Metastasen, nach der Nomenklatur des TNM-Systems um Fälle der Gruppen $T_1N_1M_0$, $T_2N_1M_0$ und $T_2N_2M_0$. Besonders interessant erscheint im Hinblick auf eine Frühdiagnose der Bronchialneoplasmen, daß auch einige zufällig früh entdeckte Fälle des Typs $T_1N_0M_0$ bei fehlenden klinischen Symptomen im Pherogramm bereits das typische Bild eines Tumorsersums boten. In Tabelle 2 sind die bei Bronchialneoplasmen ge-

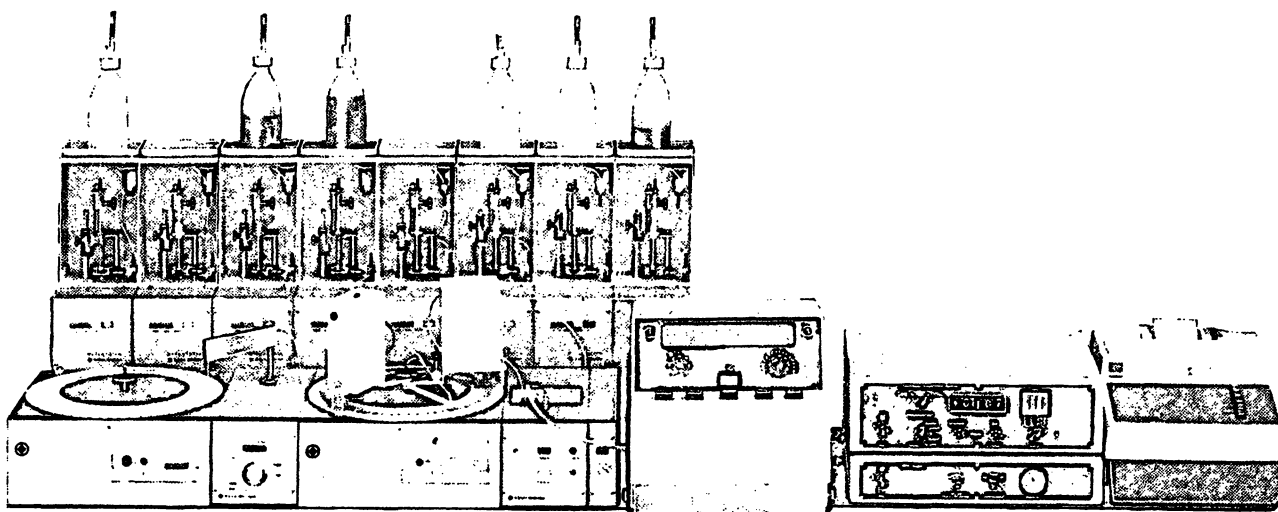
fundenen Werte für die Haptoglobine und das Transferrin wiedergegeben. Im Vergleich mit den entsprechenden Daten des Kollektivs von Entzündungen zeigt sich, daß die Streuungen in beiden Gruppen der gleichen Grundgesamtheit angehören (F-Test-Spalte). Die Peaks der ersten drei Polymeren von Hp 2—2- und Hp 2—1-Seren bei Bronchialneoplasmen sind jeweils signifikant ($p < 0,01$) größer als die entsprechenden Peaks bei entzündlichen Lungenerkrankungen. Signifikant erhöht ($p < 0,05$) ist auch der Monomeren-gipfel von Hp 1—1-Seren bei Neoplasmen gegenüber Normalserumwerten und Werten bei entzündlichen Prozessen (vgl. Tab. 1).

Nach diesen Ergebnissen ist die Möglichkeit gegeben, durch die quantitative Bestimmung der Haptoglobine-peaks in der Polyacrylamid-Elektrophorese eine recht sichere differentialdiagnostische Aussage bei einem Lungenprozeß zu treffen. Wie aus Abbildung 2 zu ersehen ist, sind die Vertrauensbereiche der Neoplasmen eindeutig von den Bereichen der Entzündungen und der Normalseren getrennt. Da die drei ersten Haptoglobine-peaks in den Pherogrammen gleich gut auszuwerten sind und bei Lungenprozessen jeweils in gleichen Relationen zum zugehörigen Normalpeak vermehrt gefunden werden, reicht für eine diagnostische Aussage die Bestimmung des ersten oder des zweiten Polymeren-peaks. Ergänzend sollte das Transferrin bestimmt werden, weil damit andere Ursachen für eine Haptoglobinerhöhung ausgeschlossen werden können. Bei Nephrosen und Nephritiden fanden wir die Haptoglobine z. B. ähnlich erhöht wie bei Lungenerkrankungen, ohne daß jedoch gleichzeitig eine Erniedrigung des Transferrins festzustellen war (15).

Haptoglobinvermehrungen bis zu einem Ausmaß, wie es charakteristisch für Neoplasien ist, stellten wir auch dann fest, wenn ein frischer entzündlicher Lungenprozeß tuberkulöser Genese mit einer Pleuritis exsudativa auftrat. In solchen Fällen ist eine differentialdiagnostische Aussage über eine Verlaufskontrolle zu

Perfekte Automatisierung Ihrer Analysen

BRAUN-Systematik mit ZEISS Photometern



Freie Programmierung

Freie Methodenwahl, auch Übernahme bewährter manueller Methoden.
Bestimmung von Enzymaktivitäten.

Diskontinuierliche Arbeitsweise mit diskreter Probenführung

Geringste Verschleppungsfehler.

Echte Blindwertmethode

Mit automatischer Regelung bei der Vergleichslösung.

Temperierung durch Thermostaten

Bereich 20–95° C
in Stufen und kontinuierlich.

Hohe Reproduzierbarkeit

bei großer Analysengeschwindigkeit
Reproduzierbarkeit besser als bei manueller Arbeitsweise, selbst bei 120 Analysen pro Stunde.

Messung auch im UV

Filterphotometer PL 4
(Hg-Linien 313–1014 nm)
Spektralphotometer PM 4 (200–1000 nm)
Spektralphotometer PMQ II (200–2500 nm)

Spezialküvette

mit elektronischer Füllkontrolle

Fehlmessungen bei nicht einwandfrei gefüllter Küvette ausgeschlossen.

Digitale Konzentrationsanzeige

Probenidentifizierung

Verwechslungen bei fehlenden Proben ausgeschlossen.

Dokumentation der Ergebnisse

Ausdruck mit Platzidentifizierung, Datum und Methodenangabe.
Anschlußmöglichkeiten für analoge Registrierung und Datenverarbeitungsanlage.

Modular aufgebautes System

»Servicefreundlich«. Es wächst mit der Aufgabe vom digitalen Meßplatz bis zum kompletten Analysenautomaten.

Umrüstung auf andere Methoden

In wenigen Minuten.

Bereits vorhandene Photometer

können jederzeit angepaßt werden.

Fordern Sie unseren Fachberater zu einer unverbindlichen Demonstration an.

B. Braun Melsungen 

Werk Apparatebau, 3508 Melsungen

ZEISS

CARL ZEISS, 7082 Oberkochen/Württ.

Alle reden von Kontrollen...

HYLAND

liefert sie komplett*)

*) Die Richtigkeitskontrolle
im Normalbereich jetzt mit
EUROPAWERTEN

Präzisionskontrollen

Humanseren, Normal – Pathologisch
Humanserum „Q Pak“ für Analyseautomaten

Richtigkeitskontrollen

Humanseren, Normal – Pathologisch – Spezial
Humanserum „Q Pak“ für Analyseautomaten
Multi-Enzym-Referenzserum
Bilirubinkontrolle mit erhöhten Werten
Cholesterinkontrolle mit erhöhten Werten

Kontrollurine

Kontroll-Liquor

HB-Referenzstandard und -Kontrolle

Informieren Sie sich bitte. Verlangen Sie unsere Literatur- und Informationsunterlagen.



TRAVENOL INTERNATIONAL GMBH

8 München 2, Postfach 202429, Tel. (0811) 539376

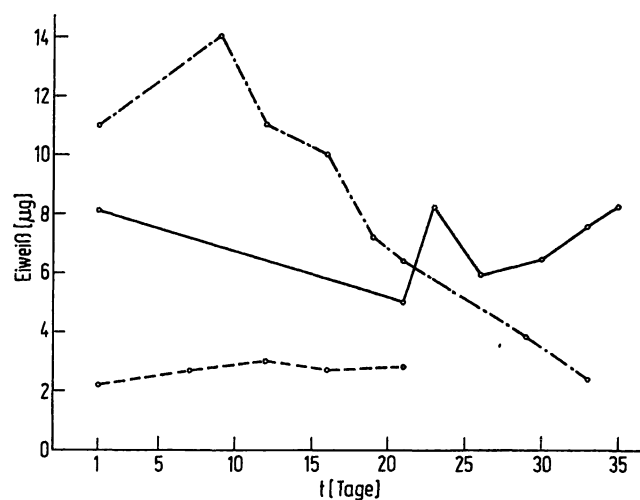


Abb. 3

Verhalten des Haptoglobinspiegels über einen längeren Zeitraum in drei individuellen Fällen. — Bronchialcarcinom; - - - - - frische Lungentuberkulose mit Pleuritis exsudativa; ····· gesunder Proband

erreichen: Bei diesen Pleuritiden zeigte sich in allen Fällen bereits nach zwei Wochen Therapie ein deutlicher Abfall der Haptoglobine bis in den Bereich der entzündlichen Lungenprozesse. Wir haben den Haptoglobinspiegel auch bei einer Reihe von Bronchialneoplasmen über mehrere Wochen kontrolliert und dabei ebenfalls Schwankungen gefunden. Die Schwankungen blieben aber innerhalb des errechneten Vertrauensbereiches der Neoplasmen. Abbildung 3 macht das unterschiedliche Verhalten der Haptoglobinpeaks beim Vergleich einer in der Therapie stehenden Lungentuberkulose mit zusätzlicher Pleuritis exsudativa mit einem unbehandelten Bronchial-Ca in zwei individuellen Fällen sichtbar. Entsprechende Verläufe zeigten drei weitere Pleuritiden und 21 auf diese Weise untersuchte Carcinome in verschiedenen Stadien des TNM-Systems.

Wir haben neben den Entzündungen und Neoplasmen der Lunge auch 4 Fälle mit Befunden an der Lunge ohne Krankheitswert untersucht. Es handelte sich um Lungencysten, alte Infarkte und Schwarten. Die Pherogramme boten in diesen Fällen ein normales Bild. Die geringe Zahl der Untersuchungen läßt keine sichere Aussage zu, wahrscheinlich geben die Elektrophoresen aber auch hier eine weitere differentialdiagnostische Hilfe.

Diskussion

Es scheint typisch für Erkrankungen der Lunge zu sein, daß die Haptoglobine im Serum schon in frühen Krankheitsstadien stark vermehrt sind. Das traf bei den von uns untersuchten Seren sowohl für die elektrophoretisch auftrennbaren Haptoglobin-Polymeren vom Hp 2—2- und Hp 2—1-Typ als auch auf das monomere Haptoglobin des Hp 1—1-Typs zu. Von besonderem diagnostischen Wert ist die Tatsache, daß die Vermehrung der Haptoglobine bei Neoplasmen wesentlich ausgeprägter als bei Entzündungen gefunden wurde. Selbst die Neoplasmen der Gruppen

$T_1N_0M_0$ und $T_{1-2}N_1M_0$ mit begrenzter Ausdehnung und fehlenden subjektiven Symptomen boten im Pherogramm die gleichen Bilder wie weiter fortgeschrittene Bronchial-Carcinome. Unter den 71 Carcinom-Fällen fand sich kein einziger mit normalem oder nur gering erhöhtem Serumhaptoglobinspiegel.

Die Haptoglobine imponieren allerdings nicht nur bei Lungenprozessen durch ihr schnelles und intensives Ansprechen. Bei untrainierten gesunden Probanden konnten wir z. B. bereits nach 1 Stunde im Serum erhöhte Haptoglobinspiegel feststellen, wenn die Betroffenen sich kurzzeitig sportlich betätigten (16). Neoplasien anderer Organe zeichnen sich ebenfalls häufig durch erhöhte Haptoglobinwerte im Serum aus, was qualitativ schon mehrfach beschrieben ist (2, 6, 7) und mit der von uns benutzten Methode bestätigt werden konnte. Insbesondere ließ sich das auch bei Neoplasmen der weiblichen Genitalorgane feststellen, worüber noch berichtet wird. Quantitativ blieben die Erhöhungen aber meist unter den bei Bronchialcarcinomen gefundenen Werten.

Ausgeprägte Anstiege der Haptoglobin-Polymeren und -Monomeren fanden wir noch bei Nephritiden und Nephrosen (15). Da auch entzündliche Prozesse verschiedener Herkunft eine mehr oder weniger starke Vermehrung der Haptoglobine hervorrufen, ist zu vermuten, daß es sich in allen Fällen um eine Induktion der Haptoglobin-Synthese in der Leber handelt. In Übereinstimmung damit zeigte sich der Haptoglobinspiegel bei leichteren Entzündungen der Leber erhöht; mit steigender Zerstörung des Lebergewebes wird die Haptoglobinsynthese geringer und ist z. B. in späten Stadien von Lebercirrhosen nicht mehr nachzuweisen (17). Die verschiedentlich als Hp 0-Typen angesprochenen Ahaptoglobinämien wurden vornehmlich bei Leber- und Blutkrankheiten gefunden (18, 19). Es dürfte sich dabei um eine fehlende oder nicht nachweisbare Haptoglobinsynthese handeln.

Sowohl bei Entzündungen als auch bei Neoplasmen findet eine echte Vermehrung von Haptoglobin-Proteinen statt, wie die entsprechend größeren Mengen an Hämoglobin beweisen, die von den Haptoglobinen in den Seren pathologischer Fälle aufgenommen werden können. Die Hämoglobin-Bindungsfähigkeit läßt sich aus den Pherogrammen mit und ohne Zusatz von Hämoglobin ersehen.

Das Transferrin ist bei Lungenprozessen ebenfalls in das Krankheitsgeschehen mit einbezogen; es reagiert aber träger als die Haptoglobine. Zwar läßt sich aus dem Transferrinspiegel keine Aussage über die Art der Lungenerkrankungen machen, wie aus Abbildung 2 zu entnehmen ist, aber erniedrigte Transferrinwerte im Verein mit erhöhten Haptoglobinwerten scheinen typisch für Lungenerkrankungen zu sein. Bei anderen von uns untersuchten Krankheitsbildern fand sich eine solche Kombination bisher nicht. Die besonders niedrigen Transferrin-Werte in fortgeschrittenen Carcinomstadien könnten ein Grund für die bei diesen Patienten zu beobachtende Eisenmangelanämie sein.

Literatur

1. ABRAHAM, K., K.-H. SCHÜTT, I. MÜLLER und H. HOFFMEISTER, diese Z. 8, 92 (1970). — 2. JAYLE, M. F. und J. MORETTI, Progr. Hemat. 3, 342 (1962). — 3. BRISSAUT, H. E., Etude clinique de l'haptoglobine, Thèse Doct. Med. Paris (1940). — 4. JAYLE, M. F. und G. BOUSSIER, Expos. ann. Biochim. med. 16, 1657 (1955). — 5. HOFFMEISTER, H., K. ABRAHAM, I. MÜLLER und K.-H. SCHÜTT, VII. Intern. Congress of Clin. Chem., Genf 1969, Kongreßberichte Bd. 1, 152. — 6. KNEDEL, M. und H. ZETTEL, Klin. Wschr. 30, 594 (1952). — 7. LÜHRS, W., M. LINDEMANN und H. ARLT, Dtsch. Gesd.wes. 24, 745 (1952). — 8. ALY, F. W., G. BRINKER, H. CLEVE, H. DEICHER, F. HARTMANN und W. NIX, Klin. Wschr. 39, 610 (1961). — 9. ALLISON, A. C. und W. A. REES, Brit. Med. J. 2, 1137 (1957). — 10. LAURELL, C.-B. und M. NYMAN, Blood 12, 493 (1957). — 11. OWEN, J. A., H. J. SILBERMAN und C. GOT, Nature (London), 182, 1373 (1958). — 12. NYMAN, M., Scand. J. Clin. Laborat. Invest. 11, Suppl. 39 (1959). — 13. CONNELL, G. E. und O. SMITHIES, Biochem. J. 72, 115 (1959). — 14. OWEN, J. A., F. C. BETTER und J. HOBAN, J. Clin. Path. London, 13, 163 (1960). — 15. MÜLLER, I. und H. HOFFMEISTER, in Vorber. — 16. HOFFMEISTER, H., K. MAIDORN, B. JUNGE, G. RASCHKE, I. MÜLLER und K. ABRAHAM, VII. Intern. Congress of Clin. Chem., Genf 1969. — 17. ABRAHAM, K. und H. HOFFMEISTER, in Vorber. — 18. ALTIMOVA, M. M., A. J. EVDOKIMOVA, A. YARKOW und T. S. KORDEVA, Probl. Gematol. Pereliv. Krovi 12, 31 (1967). — 19. PROKOP, D. und G. BUNDSCHUH, Die Technik und die Bedeutung der Haptoglobine und Gm-Gruppen in Klinik und Gerichtsmedizin, Walter de Gruyter & Co., Berlin (1963).

Priv. Doz. Dr. H. Hoffmeister
 Direktor u. Professor
 Bundesgesundheitsamt
 1000 Berlin 33
 Postfach